With many compliments of the author

Separatabdruck aus Dr. Wittelshöfer's „Wr. Med. Wochenschr.“.
(Nr. 21 und Fortsetzungen, 1883.)

5.

Ueber Morbus Basedowii.

Von Prof. v. STOFFELLA in Wien.

Herzklopfen, Struma und Glotzaugen sind es, welche bekanntlich die sogenannten drei Kardinalsymptome des Morbus Basedowii bilden. Nicht immer finden sich indess diese drei Kardinalsymptome vereint vor, sondern ist es manchmal der Fall, dass ein oder das andere, oder auch zwei derselben fehlen. So kommt es verhältnissmässig nicht gar so selten vor, dass nur das Herzsymptom in Kombination mit sonstigen Allgemeinstörungen sich vorfindet, während von Seite des Halses oder der Augen sich keine Abnormität nachweisen lässt.

Nach v. Dusch's Aufzeichnungen wird der Exophthalmus bei Mb. Basedowii unter 57 Fällen 4 Mal vermisst; Busch dagegen sah unter 58 Fällen 3 Mal das Herzsymptom und 4 Mal das Struma fehlen. Am seltensten ist demnach das Herzsymptom abgängig und sind derlei Fälle daher immer geeignet, unser Interesse in Anspruch zu nehmen. Zu Fällen dieser Kategorie gehört unter anderen auch der von Chisolm veröffentlichte Fall (Phil. Med. Times, 15. Okt. 1870). Derselbe betraf nämlich ein 19jähriges, mit Mb. Basedowii behaftetes Mädchen, bei welchem von Seite des Herzens nicht die geringste Störung vorhanden gewesen war.

Wegen dieser Möglichkeit des Ausfalles eines oder des anderen der bezeichneten Kardinalsymptome im gegebenen Falle erscheint auch die von Lebert für die in Rede stehende Krankheit vorgeschlagene, die gesammte Trias der Symptome in sich vereinende Bezeichnung „Tachycardia strumosa exophthalmica“ nicht glücklich gewählt, und konnte dieselbe die bisher gang und gäbe gewesene und auch noch

heutzutage übliche Bezeichnung „Morbus Basedowii“ nicht verdrängen.

Bekanntlich war es Dr. Basedow, ein praktischer Arzt in Merseburg, welcher im Jahre 1840 in Casper's Wochenschrift Nr. 13, 14 und 49 unter der Bezeichnung „Glotzaugenkrankheit“ eine bestimmte spezifische Krankheit beschrieb, als deren wichtigste Symptome er Herzpalpitationen, Exophthalmus und Struma hinstellte. Diese Publikation erregte die grösste Aufmerksamkeit in den ärztlichen Kreisen; bald wurden immer mehr einschlägige Fälle bekannt, und war es wohl nur ein wohlverdienter Zoll der Dankbarkeit und Anerkennung, dass die von Basedow geschilderte Krankheit bald allgemein nach dem Namen dieses Forschers, i. e. als Morbus Basedowii benannt wurde.

Andererseits erheischt es jedoch die Wahrheitsliebe, nicht zu verschweigen, dass schon vor Basedow der Engländer Parry diese Krankheit gekannt hat. Denn ohne Zweifel müssen die Krankheitsfälle, welche Parry im Jahre 1825 unter dem Titel: „Enlargement of the thyreoid gland in connection with enlargement or palpitation of the heart“ publizirt hat, als Mb. Basedowii aufgefasst werden. Indess auch Parry kann nicht als Derjenige bezeichnet werden, von welchem die erste Beschreibung besagter Krankheit stammt, sondern gebührt diese Ehre, wie Galezowski mit Recht betont, vielmehr dem französischen Arzte Demours. Die Schrift Demours' stammt nämlich aus dem Jahre 1819, während jene Parry's, wie erwähnt, erst im Jahre 1825 erschien.

Von den englischen Forschern sind es übrigens ausser Parry namentlich Graves, Marsh und Cheadle, welche sich um das Studium der Basedow'schen Krankheit besondere Verdienste erwarben, während unter den Franzosen Trousseau, Fournier und Charcot und unter den Deutschen v. Gräfe, Virchow, v. Oppolzer, v. Stellwag, Benedikt, Chvostek, Traube, Eulenburg, Geigel etc. obenan zu nennen sind.

Aetiologie.

Die Aetiologie des Mb. Basedowii ist ziemlich dunkel. Sicher dürfte es nur sein, dass alle schwächenden, das Nervensystem beeinflussenden Momente, alswie: Chlorose, Anämie, heftige psychische Aufregungen, Geisteskrankheiten, Hysterie, Masturbation und anderweitige geschlechtliche Ex-

zesse, als ätiologische Momente des Mb. Basedowii zu betrachten sind. Auch Kopfverletzungen scheinen hieher zu zählen zu sein, wie v. Gräfe einen derartigen Fall beobachtet hat.

Endlich wollen wir bemerken, dass wir in einem Falle die Krankheit, u. z. in der ausgesprochensten Weise, nach der äusserlichen Anwendung von Jod sich haben entwickeln gesehen. Damit wollen wir aber nicht behaupten, dass der Gebrauch von Jod in der That zur Entstehung von Mb. Basedowii Anlass geben kann, da es sich ja in jenem Falle ebenso gut nur um ein zufälliges Zusammentreffen handeln konnte. Immerhin wäre aber eine solche Möglichkeit, wenigstens vorläufig, nicht bereits a priori von der Hand zu weisen und dürfte es daher nicht absolut überflüssig sein, in Zukunft auf jenen Umstand Rücksicht zu nehmen, da selbstverständlich nur weitere Beobachtungen in gedachter Hinsicht Antschluss geben können.

Ob Erblichkeit ein ätiologisches Moment des Mb. Basedowii abgibt, lässt sich, wenigstens bis jetzt, nicht mit Sicherheit sagen; die Krankheit ist nämlich verhältnissmässig erst zu kurze Zeit bekannt, als dass man mit voller Gewissheit in gedachter Richtung Schlüsse ziehen könnte. Indess scheint aus den bisher gemachten Erfahrungen wenigstens mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass die Erblichkeit in der That eine Rolle bezüglich der Aetiologie der uns beschäftigenden Krankheit spiele. Sehr interessant sind in dieser Beziehung unter Anderem die Mittheilungen Cheadle's. Dieser Autor erzählt nämlich, in einer Familie 4 Fälle von Mb. Basedowii (eine Frau und ihre 3 Nichten) beobachtet zu haben.

Vorkommen.

Der Mb. Basedowii ist vorzugsweise eine Krankheit der Jugend und des kräftigen Alters; im höheren Alter, sowie im Kindesalter kommt er nur sehr selten, wenngleich immerhin doch vor. Der jüngste Patient, bei welchem Mb. Basedowii beobachtet wurde, ist meines Wissens der Fall von Deval; derselbe betraf ein 2½jähriges Mädchen.

Geschlecht.

Alle Autoren berichten, dass der Mb. Basedowii weit häufiger beim weiblichen, als beim männlichen Geschlechte angetroffen wird. So erzählt auch Taylor, dass unter 25 von ihm beobachteten Fällen sich 20 Weiber und nur 5 Männer befanden. Unsere Erfahrung jedoch lehrte uns, bis jetzt

wenigstens, gerade das Gegentheil. Wir fanden nämlich den Mb. Basedowii ungleich häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlechte, so dass unter je 5 Fällen zirka 3 Fälle auf das männliche und blos 2 Fälle auf das weibliche Geschlecht kamen. Indess mag der Zufall dabei eine Rolle gespielt haben, da ja immerhin die einstimmige Erfahrung Vieler gewiss schwerer in die Waagschale fällt, als die Erfahrung eines Einzelnen.

Symptome und Verlauf.

Die Krankheit entwickelt sich meist auf chronische Weise, selten akut. Zu Fällen letzterer Kategorie gehört der von Peter mitgetheilte Fall von Trousseau, wo eine Frau in Folge von Schmerz über den Verlust ihres Vaters binnen wenigen Stunden an Mb. Basedowii erkrankte; ferner der Fall von Gräfe, in welchem sich nach einer starken geschlechtlichen Debauche die Krankheit bis zur vollen Höhe in der Zeit von wenigen Tagen ausbildete. Derartige akute Fälle von Basedow'scher Krankheit können auch in akuter Weise wieder in Genesung übergehen. Eulenburg schlägt daher vor, solche auf akute Weise zu Stande gekommene Fälle von den gewöhnlichen, in chronischer Weise zur Entstehung gelangten, zu trennen, da sie ja doch einen anderen Verlauf nehmen, als diese.

Das erste Symptom des Mb. Basedowii sind gewöhnlich Herzpalpitationen und ein beschleunigter Puls; nachdem diese Erscheinungen kürzere oder längere Zeit — einige Monate, ein halbes Jahr oder darüber — angedauert haben, kömmt es zur Schwellung der Schilddrüse und dann erst zu Exophthalmus. Indess kommen in dieser Beziehung gewisse Varianten vor, und ist es auch gar nicht so selten der Fall, dass sämmtliche sogenannten drei Kardinalsymptome des Mb. Basedowii sich gleichzeitig entwickeln.

Herzsymptom.

Als die hervorstechendste Erscheinung des Herzsymptoms sind die Herzpalpitationen zu bezeichnen. Dieselben bestehen in sehr kräftigen und in rascher Aufeinanderfolge vor sich gehenden Kontraktionen des Herzens, und werden von den Patienten auch gewöhnlich, aber durchaus nicht immer, als sogenanntes Herzklopfen empfunden. Der Thorax zeigt dabei mit jeder Systole eine starke Erschütterung, welche namentlich die Herzgegend betrifft, die Carotiden sind erweitert und

pulsiren heftig, und die auf das Herz aufgelegte Hand fühlt den Herzstoss weit kräftiger und über eine grössere Fläche verbreitet als das normaliter der Fall ist, wobei derselbe nicht selten auch mehr oder weniger arythmisch sich erweist. Diese heftigen Kontraktionen des Herzens und deren grosse Frequenz — 120 Pulsschläge in der Minute ist bei Mb. Basedowii ein sehr gewöhnliches Vorkommniss — treten nicht etwa blos anfallsweise auf, wie dies beim einfachen Cardiopalmus nervosus der Fall ist, sondern sie bestehen ungeschwächt und ohne in ihrer Frequenz eine Einbusse zu erleiden, fort, wenngleich sie allerdings durch gewisse Ursachen, alswie: stärkere körperliche Bewegung, Gemüthsaffekte u. dgl. noch allerdings eine Steigerung, mitunter bis zu 160 Pulsen in der Minute, erfahren. Dabei weist entweder die Perkussion keine Vergrösserung des Herzens nach, und ebenso wenig bietet die Auskultation, mit Ausnahme, dass die Herztöne verstärkt erscheinen, eine Abweichung von der Norm dar. Oder aber es kommt vor, dass man entweder an der Herzspitze allein, oder auch oberhalb der grossen Gefässe ein systolisches Geräusch vernimmt, welches sich indess bei dem Mangel einer Erweiterung und Hypertrophie des rechten Herzens leicht als sogenanntes Blutgeräusch erkennen lässt. In anderen Fällen endlich geschieht es hinwieder, dass man, wenn man das Stethoskop an der Herzspitze aufsetzt, ein deutliches, kurzes, systolisches Geräusch vernimmt, welches jedoch sofort verschwindet, sobald man das Instrument nunmehr nach Aussen von der Stelle, an welcher man den Herzstoss fühlt, aufsetzt — zum Beweise, dass jenes Geräusch kein endokardisches war, sondern blos durch die allzu kräftige Erschütterung der Thoraxwand von Seite der heftigen Herzpulsation hervorgebracht wurde. In Fällen dieser Art findet man nicht selten überdies eine Hypertrophie des linken Ventrikels.

Besteht jedoch der Mb. Basedowii bereits längere Zeit, etwa ein halbes Jahr oder 1 bis 2 Jahre, oder noch länger, dann kommt es nicht selten vor, dass die gedachten Verhältnisse sich nunmehr wesentlich verändert zeigen. Das Herz nämlich erweist sich vergrössert, u. z. namentlich im Breitendurchmesser nach rechts hin, und die Auskultation ergibt an der Herzspitze mit jeder Systole ein lautes Geräusch, welches, mag man mit dem Stethoskope sich noch so sehr von der Stelle des Herzstosses entfernen, nicht mehr einem reinen Tone Platz macht, mit Einem Worte: Man findet die Erscheinungen einer Mitralinsuffizienz. Es hat

demnach in solchen Fällen offenbar im Verlaufe des Mb. Basedowii eine Endokarditis interkurrirt. Was die Ursache dieser Komplikation anlangt, so dürfte dieselbe mit grösster Wahrscheinlichkeit darin zu suchen sein, dass in Folge der durch eine so lange Zeit unausgesetzt andauernden heftigen Herzaktion das Endokardium auf mechanische Weise endlich einen Insult erlitten hat und dadurch nun eine Endokarditis zu Stande gekommen ist.

Aber auch in Fällen solcher Art, wo man ausser dem systolischen Geräusche an der Herzspitze und einer Accentuirung des 2. Tones der Pulmonalarterie noch eine Verbreiterung des Herzens nachzuweisen vermag, somit von Seite der sogenannten physikalischen Untersuchung alle Anzeichen eines vorhandenen Klappenfehlers nachgewiesen werden, sei man mit dem Ausspruche, dass im Verlaufe der Erkrankung zum Mb. Basedowii ein Vitium cordis hinzugetreten sei, sehr vorsichtig, um nicht einem Irrthume in der Diagnose anheimzufallen. Unsere Erfahrung lehrte uns nämlich, dass beim Mb. Basedowii von Seite des Herzens analoge Verhältnisse eintreten können, wie man sie bei Chlorose und Anämie so häufig beobachtet, nämlich, dass es in einzelnen Fällen vorkommt, dass das Herz breiter wird und ein systolisches Geräusch an der Herzspitze auftritt, diese Erscheinungen jedoch nach kürzerer oder längerer Zeit, namentlich bei einer entsprechenden Behandlung, wieder vollkommen schwinden.

Wir haben einen solchen Fall erst vor Kurzem beobachtet. Derselbe betraf einen 22jährigen jungen Mann, welcher seit ungefähr einem Jahre an Mb. Basedowii litt. Als er sich zum ersten Male vorstellte, konstatirten wir ausser den sonstigen Erscheinungen der Basedow'schen Erkrankung ein lautes systolisches Geräusch im linken Ventrikel bei normalen Dimensionen der Herzdämpfung. Bei einer einige Wochen später angestellten Untersuchung hatte das systolische Geräusch an Intensität zugenommen und zeigte sich nunmehr das Herz im Breitendurchmesser vergrössert. Wir glaubten nun eine zum Mb. Basedowii hinzugetretene Mitralinsuffizienz diagnostiziren zu müssen. Nach weiteren 3 Monaten jedoch, während welcher Zeit der Patient sein ihm verordnetes Eisenpräparat fleissig fortnahm, hatte das Geräusch bedeutend an Intensität eingebüsst, während das Herz nunmehr völlig normale Perkussionsverhältnisse darbot, und bei einer späteren Untersuchung war jetzt auch an der Herzspitze statt des Geräusches ein heller, reiner, erster Ton zu vernehmen — kurz, die Erscheinungen der Perkussion und Auskultation

des Herzens waren allmälig wieder vollkommen normale geworden.

Dieser Fall beweist demnach, wie vorsichtig man mit der Diagnose „Vitium cordis“ bei an Mb. Basedowii erkrankten Patienten sein müsse, mögen auch noch so sehr die Erscheinungen der Perkussion und Auskultation für die Annahme eines Klappenfehlers sprechen. Nur wenn bei einer fortgesetzten Beobachtung des Patienten die angegebenen Symptome von Seite des Herzens unverändert fortbestehen, erst dann ist man zu dem Ausspruche berechtigt, es liege jetzt nicht mehr ein reiner Fall von Basedow'scher Erkrankung vor, sondern dieselbe habe sich mit einem Vitium cordis kombinirt.

Struma.

Das zweite „Kardinalsymptom“ des Mb. Basedowii, auch Halssymptom genannt, besteht in einer Schwellung der Schilddrüse. Dieselbe betrifft entweder die ganze Drüse, oder nur einen oder den anderen Lappen, und zwar am häufigsten den rechten Lappen. Eine derartige geschwellte Schilddrüse fühlt sich Anfangs ziemlich weich an, später jedoch zeichnet sie sich durch eine ganz ausgesprochene Härte aus. Der Grund für dieses Verhalten kann nach den Ergebnissen der Untersuchungen von Virchow nur darin gesucht werden, dass mit der Zeit aus der Hyperämie des Drüsengewebes allmälig eine Hyperplasie desselben hervorgeht (vergl. unten). Die über dem Struma gelegene Haut erscheint mit ausgedehnten, von Blut strotzenden und zumeist geschlängelt verlaufenden Venen durchzogen. Dabei fühlen in vielen Fällen die die Schilddrüse betastenden Finger ein heftiges Schwirren, welches durch die Erweiterung der Schilddrüsenarterien und deren Ramifikationen bedingt ist und häufig, sowie auch das kräftige Pulsiren der Carotiden, von den Patienten in einer diese äusserst belästigenden Weise empfunden wird. Im Gegensatze zu dieser zumeist hochgradigen Erweiterung und verstärkten Pulsation der Carotis und Thyreoidea, woran öfters auch die Aorta abdominalis Antheil nimmt, erweist sich die Radialarterie verengt, wie Trousseau und in neuerer Zeit Benedikt mit besonderem Nachdrucke hervorgehoben haben.

Im Allgemeinen erreicht das, eine Theilerscheinung des Mb. Basedowii ausmachende Struma keine exorbitante Grösse, namentlich wenn man dasselbe in Vergleich zieht mit jenen Fällen von Struma, welche durch Neubildungen oder grosse

Cystenbildungen in der Schilddrüse bedingt sind, oder welche endemisch in gewissen Gebirgsgegenden bei deren Bewohnern, mit oder ohne Kretinismus kombinirt, angetroffen werden.

Bemerkenswerth endlich ist es, dass die Schilddrüsenanschwellung bei Mb. Basedowii im gegebenen Falle nicht selten ein gewisses variirendes Verhalten zeigt, insoferne es nämlich ziemlich häufig vorkommt, dass dieselbe abwechselnd bald grösser, bald wieder kleiner angetroffen wird. Dieser Wechsel in der Grösse des Strumas scheint zweifellos im innigsten Zusammenhange mit der Stärke der Herzaktion zu stehen. Ist letztere heftig, dann nimmt die Schwellung der Schilddrüse zu, um jedoch wieder abzunehmen, sobald durch irgend einen, sei es therapeutischen oder anderweitigen Einfluss, die Bewegungen des Herzens wieder ruhiger geworden sind.

Exophthalmus.

Der Exophthalmus bildet in der Mehrzahl der Fälle das dritte Hauptsymptom in der Reihenfolge der Symptome und betrifft mit wenigen Ausnahmen (Fälle von Schnitzler, Emmert u. A.) stets beide Augen. Diese ragen in einer mehr oder weniger augenfälligen Weise aus der Augenhöhle hervor, wodurch der Ausdruck derselben etwas sehr Augenfälliges, ja manchmal geradezu Unheimliches erhält. Bei höheren Graden des Exophthalmus ist nicht selten überdies Konjunktivitis vorhanden und erscheinen aus diesem Grunde die Augen auch geröthet, ja in einzelnen Fällen kommt es sogar zu Corneaaffektionen, bestehend in Trübung und Verschwärung, welche den Ausgang in Erblindung oder sogar in Phthisis des Augapfels nehmen können. So hat v. Gräfe Verschwärung an den Augen in 14 Fällen von Mb. Basedowii beobachtet. Als Ursache dieser Entzündungsprozesse an den Augen ist der Umstand zu bezeichnen, dass, wenn der Exophthalmus einen höheren Grad erreicht hat, die Augenlidspalte nicht mehr vollkommen geschlossen und der Bulbus somit nicht gehörig befeuchtet und auch von der Einwirkung schädlicher äusserer Einflüsse nicht hinreichend bewahrt werden kann.

Von welch grosser Bedeutung die unzureichende Befeuchtung des Augapfels auf das Zustandekommen von Entzündungszuständen und Geschwürsbildungen am Auge ist, hat Dr. Feuer in einer ausgezeichneten Arbeit nachgewiesen. Ob übrigens bei den im Gefolge von Mb. Basedowii auftretenden Entzündungs- und Verschwärungsprozessen an den

Augen nicht auch neuropathische Einflüsse eine Rolle spielen — diese Möglichkeit lässt sich, heutzutage wenigstens, nicht gänzlich von der Hand weisen.

Ein merkwürdiges Verhalten zeigt bei Mb. Basedowii das obere Augenlid, wie dies v. Gräfe zuerst hervorgehoben hat. Dasselbe besteht darin, dass, wenn die Patienten nach aufwärts oder abwärts blicken, das obere Augenlid den Bewegungen des Bulbus nicht gehörig mitfolgt. Namentlich macht sich aber dieses Zurückbleiben der Bewegung des oberen Augenlides beim Senken des Blickes bemerkbar. Sobald nämlich der Bulbus nach abwärts rollt, so bleiben dadurch, dass eben das obere Augenlid nicht weit genug herabsteigt, das obere Segment der Cornea und ein Theil der ober ihr befindlichen Sklera unbedeckt und werden somit sichtbar, eine Erscheinung, welche unter normalen Verhältnissen bekanntlich niemals beobachtet wird.

Dieser „aufgehobene Konsensus zwischen Lidbewegung und Hebung und Senkung der Visirebene“ lässt sich, wie v. Gräfe schon mit grosser Wahrscheinlichkeit darauf hindeutete, ungezwungener Weise nur durch eine verstärkte Innervirung, resp. Krampf des von Heinrich Müller entdeckten, in die Endsehne des Musculus levator palpebræ superioris eingebetteten Muskels erklären. Derselbe besteht aus glatten Muskelfasern und wird vom Sympathikus innervirt, in Folge dessen Reizungen dieses Nerven am Halse, wie dies Remak gezeigt hat, eine Hebung des Lides nach sich ziehen. Es begreift sich somit, dass, wenn jener Müller'sche Muskel sich in kontrahirtem Zustande befindet, die Bewegung des oberen Augenlides nach abwärts bis zu einem gewissen Grade behindert ist. Ein therapeutisches Verfahren, welches v. Gräfe auf Basis jener seiner Anschauung über die Ursache besagten Symptomes einschlug, war auch in der That von dem besten Erfolge begleitet. Durch Injektion von Morphium brachte es nämlich v. Gräfe in einem Falle dahin, dass das obere Augenlid den Bewegungen des Bulbus nach abwärts nunmehr wieder vollständig folgte, ohne dass die Messung des Auges jedoch irgend eine Abnahme des Exophthalmus ergab, so dass der Erfolg der Therapie nicht etwa auf letzteren Umstand zurückgeführt werden konnte. Hier sei es auch gleich erwähnt, dass die verminderte oder aufgehobene Mitbewegung des oberen Augenlides bei Hebung und Senkung der Visirebene nach v. Gräfe zu dem Grade des Exophthalmus in durchaus keinem Abhängigkeitsverhältnisse steht, denn jenes Symptom kann im Verlaufe der Krankheit

theils spontan, theils durch passende therapeutische Massnahme verschwinden, während der Exophthalmus unverändert fortbesteht.

Prof. v. Stellwag lenkte die Aufmerksamkeit der Aerzte noch auf eine weitere, den Exophthalmus bei Mb. Basedowii betreffende Eigenthümlichkeit, darin bestehend, dass bei intaktem Einflusse des Willens auf die Lider der glotzenden Augen der unwillkürliche Lidschlag seltener ist (worin somit abermals ein Moment für die unzureichende Befeuchtung des Bulbus gegeben ist), und dass die Augenlider weiter offen stehen, als dies unter normalen Verhältnissen vorzukommen pflegt. Weiters machte v. Stellwag darauf aufmerksam, dass in manchen Fällen von Mb. Basedowii eine Assoziationslähmung der Augenmuskeln besteht, welche sich darin äussert, dass die für die Konvergenz der Augen nothwendigen Assoziationsbewegungen zwar möglich sind, somit das Konvergenzvermögen derselben erhalten ist, nicht aber die seitlichen Bewegungen der Bulbi, so dass also in solchen Fällen ein Blicken nach der Seite nur dadurch möglich wird, dass der Kopf der Patienten nach der betreffenden Richtung hin gedreht wird.

Was die Pupille anlangt, so ist dieselbe in der Regel von normaler Weite. Indess liegen andererseits auch Beobachtungen vor, in denen dieselbe verengert (Emmert, Gildemeester u. A.), und andere hinwieder, in denen sie erweitert befunden wurde (Geigel, Romberg, Trousseau). Nach Eulenburg dürfte diese in einzelnen Fällen angetroffene Pupillenerweiterung wohl in keinem Zusammenhange mit der Basedow'schen Krankheit gestanden haben, sondern vielmehr dadurch bedingt gewesen sein, dass die betreffenden Patienten wahrscheinlich Myopen waren. Zieht man in Betracht, dass für einige jener Fälle die Kurzsichtigkeit auch wirklich konstatirt ist, so z. B. für den Geigel'schen Patienten, ferner dass v. Gräfe (nach mündlichen Mittheilungen an Eulenburg) unter nahezu 200 Fällen von Mb. Basedowii niemals Erweiterung der Pupille gesehen hat, so erscheint Eulenburg's Ausspruch in der That einen nicht geringen Grad von Wahrscheinlichkeit für sich zu haben.

Untersucht man endlich die Augen mittelst des Ophthalmoskops, so findet man als gewöhnlichstes und hauptsächlichstes Ergebniss, dass die Retinalvenen stärker geschlängelt und überdies erweitert sind. Otto Becker berichtet, in 3 Fällen nebstdem spontane Netzhautpulsation beobachtet zu haben.

Anderweitige Symptome.

Wenngleich die im Vorhergehenden geschilderte Trias, wie erwähnt, die Hauptsymptome des Mb. Basedowii darstellen, so findet sich bei dieser Krankheit doch häufig eine grössere oder geringere Anzahl anderer Symptome vor, deren Bedeutung nicht unterschätzt werden darf und deren Kenntniss um so wichtiger ist, als in manchen Fällen durch sie allein die Diagnose ermöglicht wird. Dies gilt namentlich für solche Fälle, in denen jene „Hauptsymptome" theils nicht vollzählig vorhanden oder aber nur undeutlich ausgeprägt sind. Gerade diese Fälle sind es aber, die im praktischen Leben weit häufiger vorkommen, und dieser Umstand muss uns daher die Kenntniss jener, wenn auch nicht konstant vorkommenden, „anderweitigen Symptome" nur um so werthvoller erscheinen lassen.

Was nun diese „anderweitigen Symptome" betrifft, so bestehen sie in Folgendem: Abmagerung, leichtes Ermüden, Kraftlosigkeit der Bewegungen, Dyspnoë, Blutungen aus der Nase, Dyspepsie, Erbrechen, ja manchmal selbst Hämatemesis (v. Oppolzer), kapriziöser Appetit, Bulimie oder, was häufiger ist, gänzlich darniederliegende Esslust, Diarrhöen, Darmblutungen, Menstruationsstörungen, namentlich Amenorrhöe, häufige Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Abnahme des Gedächtnisses, Komplikationen mit Hysterie, Epilepsie und psychischen Alterationen, umschriebene Lähmungen und Anästhesien, besonders im Gesichte, Neuralgie des Phrenikus (Peter), anfallsweise auftretende Oedeme, Schwellungen der Milz und Leber, ja selbst Pulsation der Leber, wie Lebert diese Erscheinung in 3 Fällen von Mb. Basedowii beobachtet zu haben berichtet, endlich grosses Hitzegefühl der Patienten, mit oder ohne vermehrte Schweissabsonderung verbunden. Letzteres Symptom, sowie das Herabkommen in der Ernährung und in dem Kräftezustande, ferner die Dyspnoë und, wenn die Krankheit das weibliche Geschlecht betrifft, die Menstruationsstörungen, sind unserer Erfahrung nach unter allen den genannten akzessorischen Symptomen die häufigsten und dabei, abgesehen von den 3 Hauptsymptomen, gleichzeitig auch die für die Diagnose des Mb. Basedowii werthvollsten. Schon Basedow war übrigens jenes Hitzegefühl der Patienten bekannt und die Kasuistik der neueren Zeit erzählt uns genug derlei Fälle, in denen dasselbe eine solche Höhe erreichte, dass die Kranken, um sich eine Erleichterung zu verschaffen, sich ihrer Kleider entledigten.

Wir selbst hatten erst unlängst einen solchen Fall zu beobachten Gelegenheit gehabt. Das blosse zweimalige Durchschreiten des Zimmers genügte, um bei dem betreffenden Patienten Empfindung grosser Hitze und damit gleichzeitig eine so profuse Schweisssekretion hervorzurufen, dass er buchstäblich in Schweiss gebadet erschien. In vielen Fällen geht mit besagtem Hitzegefühle auch gleichzeitig eine Temperaturerhöhung einher, welche indess häufig genug eine so geringe ist, dass dieselbe zu dem subjektiven Gefühle der Patienten in gar keinem Verhältnisse steht, indem sie nämlich blos etwa einen halben Grad Celsius beträgt, während, nach dem Gefühle des Patienten zu schliessen, die Temperatursteigerung eine weit beträchtlichere sein müsste. In anderen Fällen jedoch beträgt letztere immerhin 1—2 Grade oder selbst noch mehr.

Einige Autoren berichten, in allen ihnen zur Beobachtung gekommenen Fällen von Mb. Basedowii eine Erhöhung der Temperatur angetroffen zu haben, wodurch man sich leicht zu der Annahme verleiten lassen könnte, dass dieselbe zu den konstanten Symptomen des Mb. Basedowii gezählt werden müsse. So gibt Cheadle in seinem über 8 von ihm sorgfältig beobachtete Fälle in der Lancet (June 19, 1869) niedergelegten Referate an, die Temperaturerhöhung nie vermisst zu haben; desgleichen fand Eulenburg in allen Fällen von Basedow'scher Erkrankung, die ihm unterkamen, eine, wenn auch nur zeitweise Steigerung der Temperatur um 0·5—1° C.

Diesen Beobachtungen solch ausgezeichneter Männer stehen indess die Erfahrungen Anderer, alswie Charcot und Dumont, entgegen, deren Verlässlichkeit gleichfalls über allem Zweifel erhaben ist, und welche berichten, auch Fälle gesehen zu haben, wo die Temperatur keine Abweichung von der Norm zeigte.

Auch unsere Erfahrungen ergaben uns ein den letztgenannten beiden Autoren vollständig analoges Resultat. Wir beobachteten Fälle von Mb. Basedowii, in denen die Temperatur entweder vollkommen normal oder doch nur um ein ganz Weniges gesteigert war und andere hinwieder, in denen die Temperatursteigerung eine ganz beträchtliche war. Dabei können wir jedoch, um der Wahrheit gerecht zu werden, nicht verhehlen, dass wir die Temperaturmessungen nicht sehr häufig und auch nicht zu verschiedenen Tageszeiten wiederholten, so dass es immerhin möglich ist, dass, wenn wir der Thermometrie in der angedeuteten Weise mehr Auf-

merksamkeit und Zeit zugewendet hätten, wir auch in den Fällen ersterer Kategorie vielleicht zeitweise eine, wenn auch allenfalls nur geringe, Temperaturerhöhung hätten nachweisen können und dadurch zu dem nämlichen Ergebnisse gelangt wären, wie Prof. Eulenburg.

Endlich wäre noch betreffs der vermehrten Schweisssekretion, welche nicht selten mit dem mehr oder weniger beträchtlichen Hitzegefühl der Patienten gleichzeitig einherzugehen pflegt, zu erwähnen, dass dieselbe zumeist den ganzen Körper, vorzugsweise aber die Brust, den Hals und Kopf betrifft. Indess kommen auch einzelne Fälle vor, in denen es sich anders verhält. So erzählt Chvostek einen Fall, in welchem es nur zu unilateralem Schwitzen kam, d. h. nur an einer Körperhälfte Schweiss ausbrach und, was das Interesse dieses Falles noch erhöhte, gleichzeitig die Pupille der betreffenden Körperhälfte verengert war. Einen ähnlichen Fall beobachtete ferner Ebstein.

Verlauf.

Der Verlauf des Mb. Basedowii ist, wenn man von jenen seltenen Fällen absieht, in denen sich die Krankheit in akuter Weise entwickelt und ebenso rasch wieder abläuft, ein chronischer, welcher sich durch viele Monate, ja selbst durch Jahre hindurch erstreckt. Dies gilt sowohl für die glücklich, als für die unglücklich verlaufenden Fälle. In den Fällen letzterer Kategorie erfolgt der Tod unter den Erscheinungen des Marasmus und der Herzschwäche, oder aber es hat sich allmälig eine passive Dilatation des Herzens ausgebildet, welche im Vereine mit dem herabgekommenen allgemeinen Ernährungszustande der Patienten Hydrops nach sich zieht und dadurch den tödtlichen Ausgang bedingt. Oder es sind interkurrirende Krankheiten, welche die Patienten dahinraffen, in welcher Beziehung obenan die Pneumonie zu nennen ist. In manchen Fällen endlich sind es im Verlaufe des Mb. Basedowii zu Stande gekommene Klappenfehler oder endlich Tuberkulose, in deren Gefolge der Tod eintritt.

Pathologische Anatomie.

Betrachten wir die Resultate der bei Mb. Basedowii angestellten pathol.-anatom. Untersuchungen, so ergeben sich als solche folgende verzeichnet:

Am Herzen fand man am häufigsten Erweiterung und Hypertrophie, namentlich des linken Ventrikels, u. z. zumeist

ohne gleichzeitig bestehende anatomische Veränderung der Herzklappen und des dazu gehörigen Apparates. In anderen Fällen dagegen fand sich ein Klappenfehler vor. Ziemlich häufig wurde auch im aufsteigenden Theile der Aorta, vorzugsweise am Aortenbogen, eine mehr oder weniger hochgradige atheromatöse Erkrankung angetroffen. In einigen Fällen dagegen soll die anatomische Untersuchung weder am Herzen, noch an den grossen Gefässen eine nachweisbare Veränderung dargeboten haben (so z. B. in dem Falle von Fournier).

Von Veränderungen, die das Herzfleisch selbst betreffen, findet man von Seite der verschiedenen Autoren entweder nichts oder nur sehr wenig erwähnt. Nur Virchow theilt mit, in einem Falle, bei welchem der tödtliche Ausgang unter hydropischen Erscheinungen erfolgt war, nebst einer Hypertrophia cordis noch die Anzeichen einer hochgradigen Myokarditis gefunden zu haben, und M. Rosenthal berichtet in seiner „Klinik der Nervenkrankheiten“, dass in manchen Fällen eine Amyloidentartung des Herzfleisches konstatirt wurde. Unsere eigene Erfahrung erstreckt sich nicht über mehr als 2 Fälle von Mb. Basedowii, welche tödtlich verliefen, wobei in allen beiden Fällen sich bei der Autopsie das Herzfleisch in ausgesprochener Weise fettig erkrankt zeigte, ein Umstand, der sich durch die so lange Zeit hindurch konstant fortdauernde aufgeregte Herzaktion bei gleichzeitigem Darniederliegen der allgemeinen Ernährung leicht erklärt und worauf wir die Aufmerksamkeit der Aerzte um so mehr zu lenken uns erlauben, als wir besagte Veränderung des Herzfleisches wenigstens in keiner der uns zugänglich gewesenen Abhandlungen und Bearbeitungen der in Rede stehenden Erkrankung angegeben fanden.

Die Schilddrüse erwies sich zumeist strumatös entartet. Bezüglich dieses Strumas wurde besonders von Virchow gezeigt, dass im Beginne blos arterielle und venöse Hyperämie bestehe, späterhin Gallert- und Cystenbildung nebst einer mehr oder weniger die ganze Drüse oder nur einen Abschnitt derselben betreffenden Bindegewebswucherung hinzutrete, welch letztere, indem sie schrumpft, endlich eine knotige Induration des genannten Organes nach sich zieht, wodurch dasselbe eine bis zu Knorpelhärte vermehrte Konsistenz erlangen kann. Dabei zeigen sich überdies sowohl die Arteriæ als die Venæ thyreoideæ sammt den zu ihnen gehörigen Verzweigungen zumeist beträchtlich erweitert und korkzieherartig gewunden, so dass einzelne Autoren sogar von einem Struma aneurysmaticum gesprochen haben.

Hochgradige Veränderungen bieten sich von Seite der Augen dar. Das in der Orbita gelegene, retrobulbäre Fettgewebe ist, wie dies schon Basedow hervorhob, beträchtlich vermehrt, gewuchert, manchmal überdies in einem mehr oder weniger ödematösen Zustande, die Augenmuskeln mitunter verfettet (v. Recklinghausen, Schnitzler) und die Arteria ophthalmica atheromatös erkrankt (Naumann). Am Bulbus selbst konstatirte man in einzelnen Fällen Entzündung der Cornea mit oder ohne Ulzerationen derselben, ja manchmal selbst Perforation, kurz jene Veränderungen, welche wir bereits oben als in manchen Fällen von Mb. Basedowii vorkommend angeführt haben.

Was das Nervensystem anlangt, so wurde namentlich dem Sympathikus, u. z. dessen Halsantheile und den dazu gehörigen Ganglien, eine besondere Aufmerksamkeit von Seite der Aerzte geschenkt, indem man, wie wir des Näheren weiter unten noch besprechen werden, in diesen Nerven hinein, resp. Nervenabschnitt, den Hauptsitz der Krankheit verlegte. Eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Forschern, darunter Trousseau, Virchow, Recklinghausen-Traube, Biermer, Knight u. A., fand auch in der That in dem bezeichneten Nerven, sowie namentlich in dem untersten Halsganglion, anatomische Veränderungen, welche vorzugsweise in Atrophie der Nervenröhren oder Pigmentablagerungen bestanden. So zeigten sich, um nur einige Befunde speziell zu erwähnen, in dem Falle von Trousseau-Lancereaux der Halssympathikus in Folge von interstitieller Bindegewebswucherung verdickt und die Nervenelemente an einzelnen Stellen atrophisch und in ihrer Zahl vermindert. Diese Veränderung betraf nicht nur den Halssympathikus, sondern überdies auch das Ganglion cervicale inferius, u. z. mehr das Ganglion der rechten, als jenes der linken Seite. Desgleichen konstatirte Virchow bei einem Manne eine augenfällige Vergrösserung und interstitielle Verdickung des Halssympathikus, sowie der obersten und untersten Halsganglien. Recklinghausen-Traube dagegen fanden in einem Falle sowohl den Halssympathicus als dessen Ganglien in ganz ausgesprochener Weise verdünnt, wobei aber weder in diesen noch in jenem, noch etwa im Vagus eine Veränderung durch das Mikroskop nachgewiesen werden konnte, so dass in Hinblick auf dieses negative Resultat der feineren Untersuchung jener Fall streng genommen nicht zu den „positiven" Fällen zu zählen ist. Knight beobachtete, dass die Nervenzellen im oberen, mittleren und unteren Halsganglion des linken Hals-

sympathikus kleiner waren und ebenso auch die Nervenfasern im Halssympathikus dieser Seite nur halb so dick sich erwiesen, als im Halssympathikus der rechten Seite. Ebstein berichtet, in einem Falle, der noch überdies dadurch interessant war, dass intra vitam nur an der einen Körperhälfte Schweisseruptionen auftraten, gleichfalls nur an dem Halssympathikus der einen (linken) Seite eine Veränderung, bestehend in einer starken Pigmentablagerung der Ganglienzellen, angetroffen zu haben u. s. f.

Diesen Fällen von Mb. Basedowii mit einem positiven Untersuchungsresultate steht indess eine Reihe von anderen gegenüber, in denen trotz sorgfältigst angestellter Prüfung weder am Halssympathikus noch an dessen Ganglien eine Veränderung nachgewiesen werden konnte. Hieher gehört z. B. der in der neuen Literatur so vielfach zitirte Fall von Rabejac. Derselbe betraf eine 58jährige Frau, bei welcher die Obduktion ausser dem Struma durchaus keine pathologisch-anatomische Veränderung ergab. Namentlich verhielt sich der Sympathikus vollkommen normal; letzterer war von Bouvier mikroskopisch untersucht worden. Desgleichen ist hieher zu zählen der Fall von Fournier; auch bei diesem erwiesen sich nämlich sowohl das Herz als der Sympathikus vollkommen normal. Gleichfalls negative Befunde lieferten weiters die Fälle von Wilks, Paul u. A.

Wie wir sehen, so ergibt die pathologisch-anatomische Untersuchung des Halssympathikus bei Mb. Basedowii demnach ein höchst differentes Resultat. Eulenburg hat die bezüglichen Befunde von 12 Fällen zusammengestellt, wobei auf 8 positive 4 negative Befunde kamen, demnach in einem Drittheile dieser Fälle der Sympathikus normal angetroffen wurde. Dabei erscheint es Eulenburg als ein bemerkenswerther Umstand, dass in den wenigen Fällen mit positivem Befunde am Sympathikus, ziemlich einstimmig das unterste Cervikalganglion als vorzugsweise oder ausschliesslich betheiligt hervorgehoben wird.

Die Untersuchung des Rückenmarks und des Gehirns bei Mb. Basedowii ergab nur selten eine pathologische Veränderung. Immerhin sind aber unter anderen Fällen namentlich 2 Fälle mit einem gewissen positiven Resultate bekannt, welche, wie wir meinen, geeignet sein dürften, die Aufmerksamkeit der Aerzte in einem höheren Grade anzuregen. Diese bezüglichen 2 Fälle sind: der bekannte Fall von Geigel und 1 Fall von Cheadle. Bei ersterem fand Eberth eine Verwachsung des Zentralkanals der Medulla oblongata,

in dessen nächster Umgebung die Substanz des Rückenmarkes derber, die feinen und feinsten Gefässe desselben beträchtlich gefüllt und die Neuroglia in einem Zustande von leichter Wucherung. Vom sonstigen pathologisch-anatomischen Befunde dieses Falles ist zu erwähnen, dass die Halssympathici in einer dicken Bindegewebsscheide eingeschlossen waren, die mikroskopische Untersuchung jedoch weder an dem Halssympathikus selbst, noch an dessen Ganglien, mit Ausnahme einer beträchtlicheren Pigmentablagerung in den letzteren, irgendwie eine Veränderung, noch eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes nachzuweisen im Stande war.

Was den Fall von Cheadle betrifft, so ergab der bezügliche Obduktionsbefund makroskopisch durchaus keine Abnormität; insbesondere wurden auch das Rückenmark und der Sympathikus normal befunden. Mikroskopisch aber wurde eine Erweiterung der Gefässe in der Medulla oblongata in der Höhe der Wurzeln des 7., 8. und 9. Nervenpaares, besonders in der Umgebung der Olive und ebenso abwärts im ganzen Halsmarke konstatirt.

Wesen der Krankheit und Deutung der Symptome.

Nicht leicht sind über das Wesen einer Krankheit so viele Theorien aufgestellt worden, als dies vom Mb. Basedowii gilt. — Basedow selbst war der Ansicht, dass die Ursache der „Glotzaugenkrankheit“ in einer krankhaften Blutkrasis gesucht werden müsse, „die durch noch vorhandene Skrophel Erethismus des Kreislaufes und krankhafte Drüsenvegetation und Zellgewebsanschoppungen bedinge“. Durch eine solche strumöse Hypertrophie des orbitalen Zellgewebes erkläre sich das Zustandekommen des Exophthalmus. Stokes wollte die Ursache des Mb. Basedowii in eine primäre Herzaffektion verlegen. Diese Ansicht wird jedoch schon dadurch widerlegt, dass, wie Moriz Rosenthal sehr richtig bemerkt, es genug Fälle von Mb. Basedowii gibt, in denen durch die Perkussion und Auskultation auch nicht die geringste Veränderung, resp. Erkrankung des Herzens nachgewiesen werden kann. In ähnlicher Weise wie Stokes wollten Andere, unter diesen auch Henoch, das Zustandekommen des Symptomenkomplexes des Mb. Basedowii in einer primitiv vermehrten Thätigkeit des Herzens suchen, insoferne nämlich dadurch, dass das Herz mit vermehrter Kraft arbeitet, eine grössere Quantität Blutes in die Schilddrüse hineingetrieben werde, wodurch es einerseits zur strumatösen Schwellung derselben käme, andererseits

seits aber, indem die geschwellte Drüse durch Druck auf die Gefässe den Rückfluss des Blutes aus dem Kopfe und den Augen hemmt, eine Stauung und auf diese Weise Exophthalmus erzeugt werden solle. Nebstdem soll aber die vermehrte Herzthätigkeit noch insoferne zur Entstehung von Exophthalmus führen, als in Folge jenes Momentes die Arteria ophthalmica in die Länge gezogen wird und aus dieser Ursache abermals eine arterielle oder venöse Schwellung des intraorbitalen Zellgewebes zu Stande komme. Wir wollen über das Unhaltbare eines solchen Erklärungsversuches uns hier nicht näher einlassen, da wir auf die Pathogenese der strumatösen Schilddrüsenschwellung, sowie des Exophthalmus sogleich näher zu sprechen kommen werden und wollen uns daher auf die Eine, übrigens schon von Geigel gemachte Einwendung gegen jene Anschauung beschränken, nämlich, dass in vielen Fällen von Mb. Basedowii die 3 Hauptsymptome gleichzeitig auftreten, somit das Struma und der Exophthalmus nicht als Folgezustand einer bereits durch eine gewisse Zeit bestehenden Steigerung der Herzthätigkeit angesehen werden können; ferner, dass Klappenfehler des Herzens und Herzpalpitationen, somit Zustände, bei welchen die Herzaktion eine mehr oder weniger häufig gesteigerte ist, weder Struma noch Exophthalmus bedingen.

Mit der Zunahme unserer Kenntnisse der Nervenphysiologie, namentlich aber seit dem Bekanntwerden der Resultate der von Claude Bernard angestellten Durchschneidungen des Sympathikus, gewann die Ansicht immer mehr Boden, dass der Krankheitssitz beim Mb. Basedowii in den Sympathikus hinein verlegt werden müsse; u. z. waren es zunächst Aran, Trousseau und später Charcot, und von den Deutschen namentlich v. Gräfe und Friedreich, welche bezüglich des Zustandekommens des Symptomenkomplexes bei Mb. Basedowii eine Betheiligung des Sympathikus annahmen, respektive eine Erkrankung dieses Nerven als Ursache der in Rede stehenden Krankheit aufstellten.

Zieht man indess einen Vergleich zwischen den Erscheinungen, welche Cl. Bernard nach vorgenommener Durchschneidung des Halssympathikus auftreten sah und jenen, welche man bei Mb. Basedowii antrifft, so ergibt sich, dass zwischen ersteren und letzteren nur in manchen Beziehungen eine Analogie, in vielen dagegen eine ganz auffallende Differenz besteht. Nach Durchschneidung des Halssympathikus kommt es nämlich an der Seite, an welcher die Operation gemacht wurde, zwar zu einer Erweiterung und verstärkten

Pulsation der Kopf- und Halsgefässe, sowie zur Temperaturerhöhung des Ohres, dagegen aber zur Retraktion des Bulbus mit Pupillenverengerung und Abflachung der Cornea.

Diese Differenz zwischen den Resultaten der Sympathikusdurchschneidung und dem Krankheitsbilde bei Mb. Basedowii wurde bereits von Teissier gewürdigt und hat sich aus diesem Grunde derselbe nicht der Anschauung Trousseau's angeschlossen, welcher einfach eine Parallele zwischen den Erscheinungen des Mb. Basedowii und jenen der genannten Nervendurchschneidung gezogen sehen wollte. Der Vollständigkeit halber bezüglich der Ansichten Trousseau's sei es uns gestattet, per parenthesim auch hier noch zu erwähnen, dass dieser Autor von der bei Mb. Basedowii vorhandenen Kongestion der oberen Körperhälfte, welche am deutlichsten an dem Verhalten der Schilddrüse und des Auges zum Ausdrucke gelangt, das oben angegebene bei weiblichen Patienten so häufige Auftreten von Amenorrhöe herleitete, meinend, dass der vermehrte Blutreichthum der Hals- und Kopfgefässe eine Anämie der Gefässe der Bauch- und Beckenorgane zur Folge haben müsse. Diese Anschauungsweise Trousseau's fand jedoch keine weiteren Anhänger. Dieselbe erscheint uns in der That auch sehr gezwungen und dürfte besagte Erscheinung unserer Ansicht nach einfach als der Ausdruck der im Gefolge der Erkrankung zur Entwicklung gekommenen allgemeinen Anämie, oder aber dort, wo sie bereits im Anfangsstadium des Mb. Basedowii auftritt, wie dies Benedikt meint, gleich den übrigen Erscheinungen als der Ausdruck einer Affektion des Sympathikus zu deuten sein.

Koeben war der Ansicht, dass der Exophthalmus bei Mb. Basedowii durch den Druck der vergrösserten Schilddrüse auf den Halssympathikus zu Stande komme, während Piorry und Bonillaud das Auftreten des Exophthalmus von dem Drucke, welcher von Seite der strumatösen Schilddrüse theils auf die Nerven, theils auf die Halsgefässe ausgeübt wird, abgeleitet wissen wollten. Der Umstand indess, dass selbst bei den grössten Strumas, welche nicht Theilerscheinung eines Mb. Basedowii sind, kein Exophthalmus beobachtet wird, ferner der Umstand, dass es genug Fälle von Mb. Basedowii gibt, in denen das Struma entweder während der ganzen Zeit der Erkrankung fehlt oder sich doch erst entwickelt, nachdem der Exophthalmus bereits lange bestanden hat, lassen jene Anschauungsweise nicht als eine glückliche erscheinen.

Jedenfalls lässt sich, wie dies aus dem Ergebnisse des Experimentes hervorgeht, der Exophthalmus nicht aus einer Lähmung des Halssympathikus erklären, denn Durchschneidung desselben zieht, wie wir oben schon angeführt, ein Zurücksinken des Bulbus, Verengerung der Pupille und Abflachung der Cornea nach sich, während bei Mb. Basedowii gerade das Gegentheil, nämlich ein Prominiren des Bulbus und kein Flachwerden der Cornea. vorkommt. Reizt man jedoch das obere, wie Benedikt treffend hervorhebt, irrthümlich so häufig als zentrales bezeichnete Ende des durchschnittenen Halssympathikus mittelst eines elektrischen Stromes, dann beobachtet man ein Auftreten von Exophthalmus, Erweiterung der Pupille und eine Hervorwölbung der Cornea, somit analoge Erscheinungen wie bei Mb. Basedowii. Forscht man dieser Erscheinung des Zurücksinkens des Bulbus bei Durchschneidung des Halssympathikus und des Hervortretens desselben bei Reizung des oberen Endes des durchschnittenen Halssympathikus nach, so findet dieselbe in der Gegenwart eines weiteren von Heinrich Müller entdeckten. im Grunde der Orbita gelegenen Muskels seine ungezwungene Erklärung. „So lange dieser aus glatten Fasern zusammengesetzte Muskel erschlafft ist, liegen seine Fasern bogenförmig, wenn er sich aber zusammenzieht, so spannen sie sich gerade, verengern dadurch den Raum der Orbita und müssen das Auge herausdrängen. Denkt man sich. dass dieser Muskel im Leben in einem mittleren Grade von Zusammenziehung sich befindet. so wird er vollständig erschlaffen, nachdem der Sympathikus, welcher ihm Nerven sendet, am Halse durchschnitten ist. Das Auge wird also zurücksinken. Wenn aber der Sympathikus gereizt wird, werden diese Muskeln sich zusammenziehen, und wird also das Auge aus der Orbita herausgedrängt.“ (Brücke's Vorlesungen.)

Was nun diese Nervenfasern. welche durch den Halstheil des Sympathikus zum Auge hinziehen. anlangt. so entspringen dieselben, wie dies Budge gezeigt hat. nicht im Sympathikus selbst, sondern in der als Regio ciliospinalis bezeichneten Stelle des Rückenmarkes, d. i. in der Uebergangsstelle des Halsmarkes in das Brustmark. Ausschneidung der Regio ciliospinalis zieht die nämlichen Erscheinungen am Auge nach sich, wie die Durchschneidung des Halssympathikus. während hingegen Reizung besagter Gegend solche Erscheinungen am Auge hervorruft, wie man sie bei Reizung des Halssympathikus auftreten sieht. Und zwar treten die betref-

fenden, aus der Regio ciliospinalis stammenden sogenannten oculopupillären Nervenfasern nach Bernard bei Hunden mit den vorderen Wurzeln des 7. und 8. Cervical- und 1. Brustnerven aus dem Rückenmarke heraus und mittelst der entsprechenden Rami communicantes in den Sympathikus hinein. Durchschneidet man endlich diese Rami communicantes, so kommt es zu denselben Erscheinungen am Auge wie bei Durchschneidung des Halstheiles des Sympathikus, d. i. also zur Abflachung der Cornea, Verengerung der Pupille und Zurücksinken des Bulbus, während jedoch die Vaskularisation des Halses und die Temperatur des Ohres keine Zunahme zeigt. Erscheinungen letzterer Art treten indess sofort auf, sobald man den aufsteigenden Faden des Brustsympathikus zwischen der 2. und 4. Rippe durchtrennt.*) — Dass übrigens diese Resultate der von Bernard, Waller und Budge angestellten Thierexperimente und Forschungen auch für den Menschen ihre volle Giltigkeit haben, somit die grösste Verwerthbarkeit für den Kliniker besitzen, beweist ein in der „Gazette des hôpitaux“ (Janvier 1866) von Menjaud veröffentlichter Fall. In demselben war die Pupille verengt und die Cornea abgeflacht, welche Erscheinungen durch die Obduktion vollständig aufgeklärt wurden. Dieselbe ergab nämlich eine Atrophie der Wurzeln der letzten Hals- und oberen Dorsalnerven, und zwar vorzugsweise linkerseits.

Es unterliegt somit keinem Zweifel, dass durch die Annahme einer Reizung der im Halstheile des Sympathikus verlaufenden oculopupillären Fasern der Exophthalmus bei Mb. Basedowii vollständig seine Erklärung finden kann. Der Umstand, dass die Patienten im Gegensatze zum Experimente, für gewöhnlich wenigstens, keine Erscheinungen von Seite der Pupillen darbieten, steht einer solchen Anschauung nicht entgegen, indem derselbe sich leicht dahin deuten lässt, dass bei Mb. Basedowii in der Mehrzahl der Fälle eben die betreffenden, den Dilatator der Pupille innervirenden Fasern des Sympathikus in die Affektion nicht miteinbezogen werden. Im Uebrigen wurde, wie wir oben gesehen, in der That in einzelnen Fällen die

---

*) Durch diese Vivisektionsresultate ist also gleichzeitig der Beweis hergestellt, dass die oculopupillären und vasomotorischen Nerven, welche im Halstheile des Sympathikus verlaufen, nicht an ein und derselben Stelle des Rückenmarkes ihr Zentrum haben, sondern dass das Zentrum für die erstgenannten Nerven höher und jenes für die vasomotorischen Nerven dagegen tiefer im Rückenmarke gelegen ist.

Pupille erweitert angetroffen. Auch die oben angegebene, von v. Graefe mit Erfolg gegen das Symptom des Zurückbleibens des oberen Augenlides bei den Bewegungen des Bulbus nach abwärts eingeschlagene Therapie spricht ebenfalls zu Gunsten der besagten Annahme bezüglich der Entstehungsweise des Exophthalmus.

Und in der That fanden sich auf das Ergebniss des Experimentes hin viele Aerzte zu der Annahme bewogen, dass bei Mb. Basedowii neben einer Lähmung gleichzeitig auch eine Reizung der im Sympathikus eingebetteten Nervenfasern bestehe, wobei sie auf erstere das Struma, auf letztere dagegen den Exophthalmus zurückzuführen suchten. Als der berufenste Vertreter dieser Anschauung ist Geigel zu bezeichnen, und besteht die von ihm aufgestellte Theorie in Folgendem: 1. Bei Mb. Basedowii befinden sich die im Halssympathikus verlaufenden vasomotorischen Nerven für die Gefässe des Kopfes und Halses in einem lähmungsartigen Zustande, so dass sie sich demnach etwa so verhalten, wie nach der Durchschneidung des Sympathikus am Halse (Dilatation der Gefässe mit strumös-vaskulärer Anschwellung und Erhöhung der Temperatur). 2. Die gleichfalls in derselben Bahn, d. i. im Halssympathikus, verlaufenden, jedoch aus der Regio ciliospinalis herstammenden sogenannten oculopupillären Nerven dagegen befinden sich in einem ähnlichen Zustande, als wenn das obere Ende des am Halse durchschnittenen Sympathikus gereizt würde (Kontraktion des Müller'schen, im Grunde der Orbita gelegenen Muskels, sowie des Dilatators der Pupille, demnach Exophthalmus und Pupillenerweiterung). 3. Die Herzpalpitationen, die Herzhypertrophie und die konstante Acceleration des Pulses dürften in einem ähnlichen Verhalten ihre Begründung haben, nämlich in einem Irritationszustande des Sympathikus bei gleichzeitig vorhandenem paretischen Zustande der kardialen Aeste des Vagus.

So geistreich auch diese aus den Ergebnissen des Experimentes hergeleitete Theorie Geigel's ist, und so richtig es ist, dass Lähmungs- und Reizungszustände namentlich an peripheren Nerven nicht selten nebeneinander vorkommen, so erscheint es anderseits doch auffällig, dass ein solches entgegengesetztes Verhalten von Seite der vasomotorischen und oculopupillären Fasern des Sympathikus verhältnissmässig so häufig bestehen und dadurch die Krankheitsursache des Mb. Basedowii abgeben soll. Geigel selbst fühlte auch die Gezwungenheit einer solchen Anschauung

und verlegte daher, „da eine Ursache, am Halse auf den Sympathikus angebracht — sei es Durchschneidung oder Reizung — immer nur eine Reihe der Erscheinungen der Basedow'schen Krankheit, in der anderen aber das Gegentheil hervorbringt", den Sitz der Affektion, welche den betreffenden Störungen der vasomotorischen und oculopupillären Nervenfasern des Sympathikus zu Grunde liegen soll, nicht in den Halssympathikus selbst hinein, sondern in die verschiedenen Wurzeln jener beiden Gattungen von Nervenfasern, d. i. also in das Gehirn und Rückenmark, näher bezeichnet, in die Gegend des Pons und der Medulla bis zu den obersten Brustwirbeln. Dieser Auffassung nach sollte also bei Mb. Basedowii das oculopupilläre Zentrum sich im Zustande der Reizung, das vasomotorische Zentrum dagegen in einem lähmungsartigen Zustande befinden. Indess auch bei einer solchen Annahme erscheinen uns die Schwierigkeiten, welche sich der Geigel'schen Theorie betreffs des Zustandekommens der drei Kardinalsymptome des Mb. Basedowii entgegenstellen, nicht beseitigt, denn, wie dies sehr richtig Eulenburg bemerkt, das gleichzeitige, jahrelange Bestehen entgegengesetzter Zustände in jenen beiden Zentren wäre schliesslich nicht minder räthselhaft, als ihr eventuelles Nebeneinander in den verschiedenen Nervenfaserzügen des Halssympathikus selbst.

Was das Struma betrifft, so ist es wohl kein Zweifel, dass dasselbe einer Hyperämie seine Entstehung verdankt, wie dies das starke Pulsiren der bezüglichen Arterien, sowie deren Erweiterung und das mächtig entwickelte Venennetz beweisen. Die beiweitem grösste Mehrzahl der Autoren wollte daher aus dem Umstande, dass man bei Durchschneidung des Halssympathikus an der der Operation entsprechenden Seite eine Erweiterung der Hals- und Kopfgefässe und eine Temperaturerhöhung des Ohres, somit die Anzeichen einer Hyperämie beobachtet, die Ursache des Zustandekommens des Strumas bei Mb. Basedowii auf eine Lähmung der im Halssympathikus eingebetteten vasomotorischen Nervenfasern zurückführen. Und in der That lässt sich nicht verkennen, dass eine solche Auffassung Vieles für sich hat, indem zwischen den Erscheinungen, welche nach Durchschneidung des Halssympathikus auftreten, und jenen, welche sich von Seite des Halses bei Mb. Basedowii vorfinden, immerhin eine gewisse Analogie besteht. Mehr kann indess in dieser Beziehung nicht behauptet werden, denn eine veritable Kropfbildung, wie diese doch bei Mb. Basedowii vorkommt, wurde

durch die Durchschneidung des Sympathikus noch nie erzielt. So lange aber ein solcher experimenteller Nachweis nicht erbracht ist, bleibt jene Annahme bezüglich der Entstehung des Struma bei Mb. Basedowii blos eine Hypothese, und erscheint daher die Frage, ob das Struma nicht etwa auf eine andere Art zu Stande kommen könnte, eine vollständig berechtigte.

Benedikt ist es, welcher in dieser Beziehung sich die grössten Verdienste erworben hat, da er der Erste war, der in einer wahrhaft ingeniösen, geradezu bahnbrechenden Weise gegen die, wie erwähnt, bis dahin so sehr verbreitete Ansicht, welcher gemäss die Strumabildung bei Mb. Basedowii von einem Lähmungszustande der vasomotorischen Nerven des Halssympathikus abzuleiten sei, ankämpfte, dieselbe vielmehr als den Ausdruck eines Reizungszustandes hinstellend. Nicht einer Lähmung der vasomotorischen, die Musculi constrictores der Halsgefässe innervirenden Nerven, sondern einer Reizung der anderen Reihe der vasomotorischen Nervenfasern, welche gleichfalls im Sympathikus verlaufen und ihrer Funktion nach als aktiv gefässerweiternde Nerven zu bezeichnen sind, verdankt nach Benedikt die Hyperämie der Schilddrüse und das aus ihr hervorgehende Struma ihre Entstehung. Das Struma exophthalmicum sei somit eine Reizungsneurose vasomotorischer Fasern. Benedikt erinnert an die neueren Versuche von Bernard, Ludwig, Schiff und Loven, welche auf das Unzweideutigste für das Vorhandensein von aktiv gefässerweiternden Nerven sprechen; er weist hin auf die aktive Gefässerweiterung am Kopfe bei Reizung des von Ludwig entdeckten N. depressor, ferner auf den gleichen Vorgang in den Gefässen der Submaxillardrüse bei Reizung der Chorda tympani (Schiff), weiters auf die primäre Erweiterung von Gefässen, welche, wie Loven zeigte, bei Reizung der Nervenstämme auftritt u. s. f.

Was die Art und Weise anlangt, wie die betreffende aktive Gefässerweiterung zu Stande kommen soll, so meint Benedikt, ob diese nicht auf eine direkte Weise unter dem Einflusse von Nerven möglich sei und denkt dabei an die longitudinalen Muskelzellen, welche in den Gefässwänden angehäuft sind und deren Verkürzung über der gespannten Blutsäule nach seiner Ansicht eine Verkürzung des Arterienrohres mit Erweiterung desselben nach sich ziehen müsse. Man habe zwar in den grossen Aesten der Aorta ascendens

solche Muskelzellen nicht nachweisen können, habe jedoch vernachlässigt, die kleineren und daher gerade massgebenden Aeste zu untersuchen.. Auf seine Veranlassung habe Herr Möller die Art. thyreoidea untersucht und in der That in derselben zwischen der Intima und Adventitia ein ziemlich dichtes Stratum longitudinal gestellter Muskelzellen gefunden.

Auch seien, meint Benedikt, weder die Hervorwölbung der Cornea, noch der Exophthalmus welche man bei Reizung des oberen Endes des durchschnittenen Halssympathikus auftreten sieht, durch Kontraktion der organischen, am Grunde der Orbita gelegenen Muskelfasern (Musc. orbitalis Mülleri) zu erklären, sondern erstere durch Steigerung des intrabulbären Druckes, letztere durch Anschwellung und Hypertrophie des retrobulbären Fettgewebes. Beiden diesen Vorgängen liege aber eine Erweiterung des betreffenden Gefässsystems zu Grunde, welche eben in Folge jenes, auf den Halssympathikus ausgeübten Reizes zu Stande kommt. Der Exophthalmus sei, wenigstens beim Menschen, deshalb nicht auf die gesteigerte Kontraktion des Müller'schen Musculus orbitalis zurückzuführen, weil sonst die Patienten ein Gefühl der Spannung im Hintergrunde des Auges haben müssten, welches jedoch in Wirklichkeit fehlt. Da aber eine Erweiterung der im Zellgewebe der Orbita eingebetteten Arterien und Venen durch das Ophthalmoskop als unzweifelhafte Thatsache bei Mb. Basedowii konstatirt ist und das Experiment zeigt, dass die Prominenz des Bulbus durch Reizung des Sympathikus zu Stande kommt, so müsse man annehmen, dass die retrobulbäre Hyperämie und die aus ihr hervorgehende Nutritionsstörung (Schwellung des retrobulbären Zellgewebes), wie gesagt, auf Nervenreizung beruhe. Dasselbe muss aber auch bezüglich der Gefässerweiterung im Gebiete der Art. thyreoidea, respektive bezüglich des Strumas gelten.

Nach Benedikt's Anschauung beruhen demnach das Halssymptom sowie das Augensymptom bei Mb. Basedowii auf einer und derselben Ursache, nämlich auf Reizung von vasomotorischen Fasern des Sympathikus, oder, genauer bezeichnet, auf Reizung jener vasomotorischen Fasern des Sympathikus, welche der aktiven Gefässerweiterung vorstehen, und auf der in Folge letzterer zustandekommenden Ernährungsstörung.

Diese von Benedikt bereits im Jahre 1869 betreffs des Mb. Basedowii niedergelegten Ansichten scheinen wirk-

lich den gegebenen Verhältnissen ganz gut zu entsprechen, und fanden zudem in vielen der seitdem ausgeführten physiologischen Arbeiten eine weitere Begründung. So wissen wir heutzutage, dass die Musculi dilatatores in der That in vielen Arterien nachgewiesen wurden; nämlich glatte Muskeln, welche in der bezüglichen Arterie der Länge nach gelagert sind. Wir wissen ferner, dass wenigstens an den unteren Extremitäten die Musculi dilatatores der Gefässe theilweise vom Bauchsympathikus innervirt werden, und wissen auch, dass durch Reizung des Sympathikus, wenn auch nur auf indirekte Weise, eine Erhöhung der Pfotentemperatur eintritt (Heidenhain). Was aber von den Arterien der unteren Extremitäten Giltigkeit hat, dürfte, ohne zu allzu kühnen Hypothesen zu greifen, wohl auch für die anderen Arterien und somit auch für jene des Halses, respektive der Schilddrüse zutreffen.

Diese soeben angeführten Mittheilungen aus dem Gebiete der Physiologie haben jedoch durch eine in jüngster Zeit erschienene Arbeit S. Stricker's in Wien (Chirurg. Encyklopædie, New-York 1882, bei William Wood) eine gewisse Berichtigung erfahren. Stricker zeigte nämlich in dieser Arbeit, dass die aktive Dilatation der Gefässe mit grösster Wahrscheinlichkeit dem weitaus überwiegenden Theile nach als eine Leistung der Intima und nicht der Muskeln aufzufassen ist; denn nur bei einer solchen Auffassung erkläre sich auch die aktive Erweiterung der Kapillaren, deren Möglichkeit des Zustandekommens wohl nur aus theoretischen Gründen, nämlich weil dieselben keine Muskeln haben, lange Zeit hindurch von den Physiologen bestritten wurde, obwohl sie (die Kapillaren) sich weit mehr dilatiren, als die Arterien, zu denen sie gehören. Wie sehr aber gerade das Verhalten der Kapillaren von grösstem Einflusse bezüglich des Zustandekommens trophischer Störungen ist, brauchen wir nicht erst hervorzuheben. Durch Stricker's Arbeit erleidet begreiflicher Weise auch Benedikt's Theorie eine kleine Modifikation, jedoch nur insoweit, als sie den Mechanismus des Zustandekommens der aktiven Gefässerweiterung betrifft. Desgleichen ergibt sich aus der genannten Arbeit als selbstverständlich, dass bezüglich der Frage, ob ein Gefäss die Eignung besitze, eine aktive Erweiterung erfahren zu können oder nicht, es vollkommen irrelevant ist, ob dasselbe mit längsgelagerten Muskelzellen versehen sei, oder ob das Gegentheil der Fall ist. Der Umstand, dass die Arteria ophthalmica keine Längsmuskulatur besitzt, wie dies aus der

über unsere Bitte von Herrn Prof. Spina freundlichst vorgenommenen Untersuchung dieser Arterie hervorging, kann demnach ebenso wenig als geeignet erscheinen, um Benedikt's Anschauung über die Entstehung des Exophthalmus bei Mb. Basedowii etwa zu widerlegen. Was uns betrifft, so möchten wir uns nur insoferne nicht ganz der diesbezüglichen Anschauung Benedikt's anschliessen, als dieser die Prominenz des Bulbus von der im Gefolge der betreffenden aktiven Gefässerweiterung auftretenden Schwellung und Hypertrophie des retrobulbären Fettgewebes einzig und allein abgeleitet wissen will; während wir hingegen meinen, dass vor Allem im Hinblicke auf das Experiment, aber nebstdem noch aus anderen Umständen, auch der Kontraktion des Müller'schen Musculus orbitalis eine Rolle zuzuschreiben sei, so dass wir demnach anzunehmen geneigt sind, dass der Exophthalmus bei Mb. Basedowii theils der durch eine aktive Gefässerweiterung bedingten Schwellung und Hypertrophie des Fettgewebes, theils der mehr oder weniger kräftigen Kontraktion jenes am Grunde der Orbita gelegenen Muskels seine Entstehung verdanke. Nach unserer Auffassung wären sonach bei dem Zustandekommen des Exophthalmus sowohl die vasomotorischen aktiv gefässerweiternden, als die oculopupillären Fasern des Sympathikus engagirt, während nach Benedikt nur die Nervenfasern ersterer Kategorie in Frage kämen.

Das dritte Kardinalsymptom des Mb. Basedowii, das sogenannte Herzsymptom, hat behufs der Erklärung seines Zustandekommens gleichfalls zu verschiedenen Theorien Anlass gegeben, u. z. lassen sich die bezüglichen Ansichten abermals in 2 Hauptgruppen bringen, je nachdem man nämlich einen Lähmungs- oder aber umgekehrt einen Reizungszustand annehmen zu müssen glaubte.

Diejenigen, welche ersteres Moment als Ursache der Verstärkung und grossen Frequenz der Herzpalpitationen aufstellten, supponirten, dass der N. vagus sich in einer Art von Lähmung befinde, in Folge dessen die Acceleratoren des Herzens das Uebergewicht bekämen; oder aber man verlegte den betreffenden Lähmungszustand in die aus dem Sympathikus stammenden vasomotorischen Herznerven, insoferne nämlich eine Lähmung dieser Nervenfasern eine Erweiterung der Kranzarterien bedingt, wodurch dem Herzmuskel nunmehr eine grössere Menge Blutes zufliesst und auf diese Weise die automatischen Herzganglien eine stärkere Erregung erfahren (Friedreich). Jene hingegen, welche die Ursache des Herz-

symptomes bei Mb. Basedowii in einem Reizungszustande suchten, verlegten diesen in die in der Bahn des Sympathikus eingelagerten excitomotorischen Nervenfasern des Herzens, d. i. in die Beschleunigungsfasern der Herzaktion, welche nach v. Bezold's Untersuchung ihren Ursprung im Zentralnervensysteme haben.

Letztere Ansicht erscheint uns sehr plausibel. Vorerst spricht für dieselbe, dass sie auch durch das Experiment unterstützt wird, indem bekanntermassen Reizung des Halssympathikus die Pulsfrequenz in der That steigert. Ausserdem finden aber mit jener Anschauung sämmtliche sogenannte drei Kardinalsymptome des Mb. Basedowii eine einheitliche Erklärung, da ja, wie wir gesehen, Dank Benedikt's Auseinandersetzungen, auch die Symptome von Seite der Augen und des Halses sich auf Reizung von Sympathikusfasern zurückführen lassen, so dass man demnach nicht mehr nöthig hat, für die drei Hauptsymptome des Mb. Basedowii verschiedene Ursachen anzunehmen, respektive anzunehmen, dass ein Theil der Symptome auf Reizung und ein anderer Theil auf Lähmung beruht. Was den gegen eine solche Anschauung von mancher Seite gemachten Einwurf betrifft, darin beruhend, dass es doch schwer falle, sich einen permanenten, Jahre hindurch andauernden Reizungszustand gewisser Nervenfasergruppen vorzustellen, so möchten wir denselben als nicht schwerwiegend betrachten, indem wir Erscheinungen, die auf einem Reizungszustande beruhen, gar nicht selten durch lange Zeit fortbestehen sehen. Wie häufig sehen wir nämlich nicht Krämpfe jahrelang fortbestehen, z. B. Torticollis, hysterische Kontrakturen, tonische Muskelstarre bei Seitenstrangsklerose des Rückenmarks u. s. w. Im Uebrigen beobachtet man bei Mb. Basedowii im Verlaufe der Krankheit nicht selten Fluktuationen, bestehend in abwechselnder Ab- und Zunahme sämmtlicher Symptome.

Als ein nicht wenig in die Waagschale fallendes Gewicht, welches abermals zu Gunsten der Annahme spricht, dass es sich bei Mb. Basedowii um einen Reizungszustand handle, möchten wir endlich den Umstand anführen, dass gewisse Symptome dieser Krankheit sich auf gar keine andere Weise erklären lassen. So kann die Temperaturerhöhung, wie dies durch Goltz's Experimente sichergestellt wurde, nicht von einer Lähmung der vasomotorischen Nerven abgeleitet werden, sondern muss dieselbe vielmehr auf eine

gesteigerte Thätigkeit der gefässerweiternden Nervenfasern zurückgeführt werden. Das Gleiche gilt von der vermehrten Schweisssekretion; auch diese kann nur durch einen Reizungszustand der betreffenden Nervenfasern bedingt werden. Es begreift sich übrigens, dass das Auftreten dieser genannten beiden Symptome nur dann möglich ist, wenn jener bezügliche Reizungszustand nicht nur über den Halstheil des Sympathikus, sondern weithin über das Verbreitungsgebiet dieses Nerven sich erstreckt, es wäre denn, dass die Erhöhung der Temperatur und die vermehrte Schweisssekretion nur den Hals und Kopf des Patienten beträfe.

Die Ansicht, dass bei Mb. Basedowii die Affektion des Sympathikus sich nicht blos auf den Halstheil desselben beschränkt, hat übrigens schon Benedikt ausgesprochen, indem er die Frage ventilirte, ob der Mb. Basedowii in einer Erkrankung des Halstheiles des Sympathikus im grob-anatomischen Sinne bestehe?

Diese Frage beantwortet Benedikt mit „Nein“, denn

1. fehlen ausser den vasomotorischen Symptomen alle sonstigen Symptome von Seite der übrigen im Halssympathikus verlaufenden motorischen und sensiblen Fasern, während andererseits schwere Erkrankungen des Halssympathikus ohne Symptome des Mb. Basedowii einhergehen;

2. sei eine ganze Reihe von Symptomen, alswie: die Amenorrhöe, die Milz- und Leberschwellung, das allgemeine Hitzegefühl, der Mb. Brightii etc. und wahrscheinlich auch das Struma durch eine Affektion des Halssympathikus nicht zu erklären, sondern nur durch Affektion von Nervenfasern, welche in den unterhalb des Halsabschnittes gelegenen Theilen des Sympathikus verlaufen. Man müsse also eine Affektion des gesammten Sympathikus annehmen. Nun sei es aber ein allgemeines Gesetz, eine Affektion, welche eine grosse Reihe von Nerven betrifft, die in verschiedener Höhe aus dem Zentralnervensysteme austreten, in jenen Theil desselben hinein zu verlegen, in welchem die gesammte Faserung nebeneinander geordnet sei. Eine solche Stelle sei die Halsanschwellung des Rückenmarks und die Medulla oblongata. Alle diese Momente zusammengenommen führten Benedikt zu dem Schlusse, dass der Mb. Basedowii eine zentrale vasomotorische Reizungsneurose darstelle, welche durch Schwellung der grauen Substanz in der Gegend des Zentralkanales in der Höhe der Halsanschwellung bedingt ist.

Mit dieser Anschauung Benedikt's, dass es sich bei

Mb. Basedowii um eine Affektion des Zentralnervensystems handle, begreift sich das Gesammtbild der Erkrankung in der einfachsten und ungesuchtesten Weise. Wir begreifen nämlich bei einer solchen Supposition, dass der Sympathikus bis in seine entferntesten Verzweigungen in einen Reizungszustand versetzt werden kann und auf diese Weise nicht nur die sogenannten drei Kardinalsymptome, sondern auch jene Symptome auftreten, welche wir oben als „anderweitige Symptome“ kennen gelernt haben; wir begreifen bei einer solchen Annahme namentlich auch die verhältnissmässig häufige Kombination mit psychischen Störungen, Schlaflosigkeit, Gedächtnissschwäche, Epilepsie, umschriebenen Lähmungen etc., eine Kombination, deren Deutung uns sonst gänzlich räthselhaft wäre.

Auch der Umstand, dass sich in einzelnen Fällen von Mb. Basedowii Veränderungen im Halstheile des Sympathikus vorfanden, kann nicht etwa gegen besagte Auffassung Benedikt's geltend gemacht werden, u. z. aus folgenden Gründen:

1. Die Veränderungen, welche man in einigen Fällen am Halssympathikus vorgefunden hat, sind durchaus nicht solche, dass sie, wie dies schon Eulenburg bemerkt hat, mit zwingender Nothwendigkeit zu funktionellen Störungen im Gebiete des Sympathikus führen mussten — abgesehen davon, dass, wenn man an einem Nerven Schwellung oder Atrophie antrifft, es dadurch noch keineswegs bewiesen ist, dass dieselbe in der That als der Ausdruck einer peripheren Erkrankung aufzufassen ist, indem es ja auch der Fall sein könnte, dass die betreffende Veränderung vielmehr eine vom Zentrum fortgeleitete ist.

2. Betrafen die vorgefundenen Veränderungen fast ausnahmslos immer beide Halssympathici (wenn auch allenfalls den einen in einem höheren Grade, als den anderen), ein Umstand, welcher gewiss ebenfalls zu Gunsten einer zentralen Neurose nicht wenig spricht.

3. Steht den Fällen, wo die Untersuchung des Halstheiles des Sympathikus ein positives Resultat ergab, eine nicht unbeträchtliche Anzahl anderer gegenüber, in denen, wie wir schon oben hervorgehoben haben, auch die sorgfältigste Prüfung nicht die geringste makroskopische und mikroskopische Veränderung am genannten Nerven nachweisen konnte.

Zieht man weiters in Betracht, dass, wie dies Benedikt sehr richtig hervorhebt, der Umstand, dass in vielen Fällen von Mb. Basedowii die Untersuchung des Zentralner-

vensystems keine Veränderung ergab, nicht viel beweist, indem eine solche Untersuchung bis in die jüngste Zeit sehr unsicher war und zudem sehr schwierig ist, andererseits übrigens mehrere Fälle, unter ihnen die oben angegebenen zwei Fälle von Geigel und Cheadle bekannt sind, in denen durch die Autopsie eine entschieden zentrale Erkrankung konstatirt wurde; erwägt man ferner, dass es Filehne gelungen ist, bei Kaninchen durch Zerstörung des vorderen Viertels der Corpora restiformia, somit eines Abschnittes des Zentralnervensystems, welcher in unmittelbarster Beziehung zum Sympathikus steht, die drei Kardinalsymptome der Basedow'schen Krankheit zu erzeugen, so wird man zu dem Schlusse gelangen, dass Benedikt's Ausspruch, dass das Wesen des Mb. Basedowii höchst wahrscheinlich in einer zentralen vasomotorischen Reizungsneurose bestehe, in der That am besten geeignet ist, das Dunkel, in welches bisher das Wesen dieser Krankheit eingehüllt war, aufzuhellen und das Zustandekommen der verschiedenen bezüglichen Symptome uns begreiflich zu machen.

Filehne leitete die Entstehung der drei Kardinalsymptome des Mb. Basedowii zwar nicht von einem Reizungszustande, sondern von einer Lähmung her, indem er annahm, dass durch die von ihm ausgeführte Operation das Vaguszentrum, respektive die Herzvagusfasern, sowie die vasomotorischen Apparate für die Thyreoidea und Orbita gelähmt werden. Indess haben wir bereits oben des Näheren auseinandergesetzt, weshalb wir keinen Lähmungszustand als Ursache für das Auftreten der Kardinalsymptome des Mb. Basedowii für plausibel halten; andererseits aber lässt sich die Annahme, dass durch jenen operativen Eingriff Filehne's auch in gewissen Theilen des Zentralnervensystemes ein Reizungszustand hervorgerufen werden kann, welcher weiterhin als vasomotorische Reizungsneurose zum Ausdrucke gelangt, gewiss nicht von der Hand weisen. Dass übrigens bezüglich einiger Symptome, u. z. obenan der Magensymptome, der N. vagus eine Rolle spielen möge und demnach auch dieser Nerv neben dem N. sympathicus bis zu einem gewissen Grade bei Mb. Basedowii engagirt sei, dies können und wollen wir nicht in Abrede stellen.

Zum Schlusse sei es uns gestattet, noch darauf aufmerksam zu machen, dass auch von anderen Autoren auf die zentrale Natur der dem Mb. Basedowii zu Grunde liegenden Neurose hingewiesen wurde. So sucht, um von Geigel nicht

zu reden, dessen diesbezügliche Ansicht wir oben schon kennen gelernt haben, Cheadle den Sitz der zentralen Erkrankung in der Medulla oblongata und im Halsmarke; Férréol bezeichnet ohne nähere Bestimmung eine Gehirnaffektion als Ursache der Krankheitserscheinungen; Domanski hält den Mb. Basedowii für eine Krankheit des Sympathikus, welche am wahrscheinlichsten ihre Quelle im verlängerten Marke hat und — last not least — v. Stellwag's Anschauung lässt sich im Folgenden zusammenfassen: Nach v. Stellwag werden bei Mb. Basedowii durch den Krankheitsprozess als solchen viele gesonderte Hirntheile ergriffen, welche zu bestimmten, bei den einzelnen Krankheitssymptomen hervortretenden Nervengruppen in direkten Verbindungen stehen. Denn nur durch die Annahme multipler Herde könne man sämmtliche Krankheitssymptome erklären. Das Wesen dieser supponirten Krankheitsherde könne aber nicht in tief greifenden Gewebsveränderungen gesucht werden, denn dagegen spreche schon die Wandelbarkeit der Symptome; vielmehr solle es sich nur um zirkumskripte paralytische Gefässerweiterungen handeln *), welche sekundär durch Begünstigung der Filtration und entzündlichen Exsudation zu wirklichen Alterationen des nervösen Gefüges Anlass geben und die damit zusammenhängenden Funktionsstörungen einigermassen fixiren können.

Diagnose.

Bezüglich der Diagnose können wir uns ziemlich kurz fassen. Dieselbe stützt sich vor Allem auf den Nachweis der sogenannten drei Kardinalsymptome des Mb. Basedowii. In jenen Fällen daher, in welchen letztere in ihrer Vollzahl vorhanden sind — und diese Fälle sind doch die überwiegend häufigeren — ist die Diagnose im Allgemeinen eine leichte. Schwieriger gestalten sich die Verhältnisse dort, wo ein oder das andere jener Symptome fehlt. Indess wird es auch in solchen Fällen — wenigstens zumeist und vorausgesetzt, dass man den betreffenden Fall eine Zeit lang zu beobachten Gelegenheit hat — gelingen, sich vor einem Irrthume zu bewahren, wenn man auf die charakteristischen Eigenschaften der Hauptsymptome des Mb. Basedowii Rücksicht nimmt

*) Diese Anschauung v Stellwag's über das Wesen des Mb Basedowii datirt aus dem Jahre 1869; ob derselbe auch heutzutage eine paralytische Gefässerweiterung supponiren würde, erscheint daher jedenfalls wenigstens fraglich.

und zugleich auch die übrigen Erscheinungen, welche doch fast in jedem Falle von Mb. Basedowii in mehr oder weniger ausgesprochener Weise vorhanden sind, nicht ausser Acht lässt.

Der Exophthalmus bei Mb. Basedowii zeichnet sich dadurch vor einem durch Neubildungen, Eiteransammlung und dergl. in der Orbita bedingten Hervordrängen des Bulbus aus, dass ersterer vor Allem, mit äusserst seltenen Ausnahmen, beide Augen betrifft. Als ein weiteres, äusserst charakteristisches Moment des Exophthalmus bei Mb. Basedowii ist das oben besprochene sogenannte Gräfe'sche Phänomen zu bezeichnen, bestehend in der verminderten oder aufgehobenen Mitbewegung des oberen Augenlides bei Hebung und Senkung der Visirebene. Findet sich nämlich diese Erscheinung vor, so kann man, auch wenn im Uebrigen die Krankheit nur undeutlich ausgesprochen ist, z. B. das Struma etc. fehlt, dennoch mit Sicherheit sagen, dass es sich um einen Exophthalmus Basedowischer Natur handelt, i. e. ein Mb. Basedowii vorliege, indem bei einem Exophthalmus in Folge eines retrobulbären Tumors oder dergl. das Augenlid stets den Bewegungen des Auges in unbehinderter Weise folgt und aus diesem Grunde, sobald die Patienten nach abwärts blicken — es wäre denn, dass der Bulbus allzu sehr herausgedrängt sei — das obere Segment der Cornea und die über ihm befindliche Sklera niemals sichtbar wird, resp. stets von der Palpebra superior bedeckt erscheint. Ein so sicheres Moment demnach das Vorhandensein jenes Gräfe'schen Phänomens für die Diagnose „Mb. Basedowii" abgibt, so ist es jedoch andererseits nicht zu läugnen, dass dasselbe durchaus nicht konstant in allen Fällen angetroffen wird, ja selbst in Fällen von Mb. Basedowii mit hochgradiger Prominenz des Bulbus entweder nur unvollkommen angedeutet sein, oder gänzlich vermisst werden kann.

Was das Struma bei Mb. Basedowii anlangt, so ist dieses durch das starke Pulsiren der demselben angehörigen Gefässe und der ihm unterliegenden Karotiden, sowie durch das heftige Schwirren, welches die auf dasselbe aufgelegten Finger empfinden und weiters, sobald es bereits längere Zeit besteht, durch seine harte Konsistenz charakterisirt, und unterscheidet sich durch diese Eigenschaften in prägnanter Weise von Kröpfen anderer Natur. Indess ist es kein Zweifel, dass es auch Fälle von Mb. Basedowii gibt, in denen die strumatöse Schilddrüsenschwellung nicht die bezeichneten Eigenschaften darbietet, so dass demnach bezüglich letzterer,

was ihren Werth für die Diagnose betrifft, die nämlichen Verhältnisse obwalten, wie bei dem Gräfe'schen Augenphänomen. Endlich ist zu bemerken, dass das in vielen Fällen in einer auffallend kurzen Zeit erfolgende Zustandekommen des Strumas, bis zu einem gewissen Grade, gleichfalls für die Diagnose der in Rede stehenden Krankheit verwerthet werden kann.

Ueber das Herzsymptom haben wir uns bereits oben so ausführlich ausgesprochen, dass uns hier nichts mehr Wesentliches zu sagen übrig bleibt.

Welchen sonstigen Erscheinungen, die im Gefolge oder in Begleitung des Mb. Basedowii auftreten, eine grössere diagnostische Bedeutung beizulegen ist, haben wir gleichfalls bereits oben kennen gelernt. Namentlich möchten wir aber das Symptom des Hitzegefühles der Patienten mit oder ohne objektiv nachweisbarer Temperaturerhöhung als ein Moment, welches die Diagnose wesentlich zu unterstützen geeignet ist, hier nochmals hervorgehoben haben.

Einer Verwechslung des Mb. Basedowii mit einfachem Cardiopalmus nervosus wird, wie wir dies ebenfalls schon angeführt haben, sich leicht vorbeugen lassen, wenn man folgenden Umstand ins Auge fasst. Bei einem einfachen nervösen Cardiopalmus tritt die Verstärkung und Beschleunigung der Herzaktion nur anfallsweise auf, so dass, wenn diese Anfälle vorüber sind, die Herzbewegungen wieder vollkommen oder doch nahezu vollkommen ruhig und normal erscheinen; bei Mb. Basedowii dagegen ist die Herzaktion immer eine beschleunigte und verstärkte, so dass sich demnach eine Konstanz dieser Erscheinungen geltend macht. Nebenbei bemerkt, kommt übrigens eine solche Verwechslung ziemlich häufig in praxi vor, insoferne es nämlich geschieht, dass Fälle von Mb. Basedowii, bei denen von den drei Kardinalsymptomen blos das Herzsymptom in ausgesprochener Weise zur Entwicklung gelangt ist, für einfach nervöses Herzklopfen gehalten werden.

Von einer allenfallsigen Verwechslung der Basedow'schen Krankheit endlich mit einem Vitium cordis, welches zufällig mit einem Kropfe und Glotzaugen kombinirt ist, wird man sich ohne besondere Schwierigkeit schützen, sobald man auf die geschilderten Charakteristica des Exophthalmus und Strumas bei Mb. Basedowii, sowie auf das soeben besprochene Verhalten der Herzaktion (nämlich darauf, ob diese nur zeitweise oder aber konstant eine verstärkte und

beschleunigte sei) und weiters auf die übrigen Umstände und den Verlauf der Krankheit die gehörige Rücksicht nimmt.

Prognose.

Die Prognose des Mb. Basedowii ist quoad vitam im Grossen und Ganzen eine günstige, insoferne es doch nur verhältnissmässig selten der Fall ist, dass die Krankheit einen tödtlichen Ausgang nimmt. Anders verhält es sich jedoch, wenn man die Frage quoad restitutionem ad integrum aufwirft. In dieser Beziehung lautet die Prognose weniger günstig, indem, namentlich wenn die Hilfe des Arztes erst nach längerem Bestande der Erkrankung in Anspruch genommen wird, eine vollkommene Heilung nur in der Minderzahl der Fälle eintritt, so dass die grössere Zahl der Patienten sich blos mit einer allerdings zumeist wesentlichen Besserung ihrer Leiden und Beschwerden begnügen muss. Von grosser prognostischer Bedeutung ist selbstverständlich der Zustand des Herzens. Stellen sich die Erscheinungen der passiven Dilatation und damit jene von starker Blutstauung ein, sinkt überdies der Appetit, kommt es zu Erbrechen, allgemeinem Marasmus und Hydrops, dann erscheint das Leben des Patienten begreiflicher Weise in hohem Grade gefährdet, und gestaltet sich dem entsprechend auch die Prognose. Dass übrigens selbst unter anscheinend desperaten Verhältnissen bei Mb. Basedowii manchmal noch Heilung erzielt werden kann, beweist unter anderen auch ein in jüngster Zeit von Prof. Přibram im Vereine der deutschen Aerzte in Prag mitgetheilter Fall. Derselbe betraf eine Frauensperson, bei welcher es im Verlaufe der Krankheit zu allgemeinem Hydrops mit hochgradigem Ascites gekommen war, der wegen drohender Asphyxie die Vornahme der Punctio abdominis nothwendig machte. Bald darauf stellten sich hämorrhagische Lungeninfarkte und ein linksseitiges Pleuraexsudat ein, welches unter neuerlichen, das Leben gefährdenden Erscheinungen zweimal die Paracentesis thoracis (jedesmal zirka $1^1/_2$ Liter) erforderte. Von nun an erholte sich die Patientin in kurzer Zeit, die Erscheinungen des Mb. Basedowii gingen immer mehr zurück und es erfolgte Genesung.

Therapie.

Das Wichtigste bei der Therapie des Mb. Basedowii ist nebst einer roborirenden Diät die Anwendung von Eisenpräparaten. In letzterer Beziehung möchten wir wegen

ihrer leichten Verdaulichkeit und kräftigen Wirkung namentlich die *Blaud*'schen Pillen empfehlen, welche wir nach folgender Formel zu verschreiben pflegen:

Rp. Sulf. ferr. pulv., Kal. carbon. ex tartar. praepar. aa. 20·0,
Mucil. gumm. tragacanth. 10·0,
M. f. mass. pilular. ex qu. form. pil. No. centum.
Consp. p. liquir.

Von diesen Pillen lassen wir die Patienten täglich sechs Stück, drei Pillen *während* des Mittagessens und drei *während* des Nachtessens nehmen. Häufig, zumal bei Patienten mit ausgesprochener Nervosität, erweist es sich überdies als von Vortheil, das Eisen zeitweise mit *Chinin* zu vertauschen, so dass, wenn die Patienten etwa durch vier bis sechs Wochen ihr Eisen gebraucht haben, dieses durch acht Tage suspendirt wird und während dieser Zeit statt desselben täglich zweimal je 15 Centigramm Chinin genommen werden, worauf man wieder zum Eisen zurückgreift. Nebst dieser medikamentösen Therapie sorge man, wie schon angegeben, für eine roborirende, jedoch dabei leicht verdauliche Diät, wobei alle kohlensäurehältigen Getränke, also: Bier, Sodawasser, Giesshüblerwasser u. dergl., sowie Thee und schwarzer Kaffee wegen ihrer aufregenden Wirkung auf die Herzthätigkeit untersagt werden müssen, dagegen Wein, mit Wasser vermengt, erlaubt oder, je nach dem gegebenen Falle, selbst angerathen werden kann, empfehle dort, wo es die Verhältnisse gestatten, einen Aufenthalt in möglichst guter, reiner Landluft und schärfe den Kranken ein, nur mässige Bewegung zu machen, jede stärkere körperliche Anstrengung dagegen, alswie: Tanzen, Reiten, Rudern, Fechten etc. zu meiden und, so weit es eben in der Macht des Menschen liegt, sich auch vor Gemüthsbewegungen zu bewahren, wie übrigens unter Anderen auch *Cheadle* betreffs der Therapie des Mb. Basedowii vor Allem körperliche und geistige Ruhe betont.

Mit einem solchen therapeutischen und diätetischen Verfahren reicht man in der Mehrzahl der Fälle hin, um die Kranken der erwünschten Heilung entgegenzuführen, vorausgesetzt jedoch, dass die ärztlichen Vorschriften mit der gehörigen Energie und Ausdauer und vor Allem auch *lange genug* (ein halbes Jahr bis ein oder zwei Jahre oder selbst noch länger) ausgeführt werden. In anderen Fällen dagegen erweist sich besagte Behandlungsmethode, trotzdem dass die Patienten gewissenhaft die verordneten Medikamente gebrau-

chen und ebenso das ihnen auferlegte Regimen strenge beobachten, als erfolglos. In Fällen dieser Art setze man die bisher eingeschlagene Therapie fort und greife überdies zur Elektrizität, respektive zur Applikation des konstanten Stromes, um dessen Einführung bei der Behandlung des Mb. Basedowii sich Benedikt, dann Chvostek, v. Dusch und Remak die grössten Verdienste erworben haben. Und zwar sind nach Benedikt die Galvanisation des Sympathikus am Halse, ferner Leitung des Stromes von der Halsanschwellung zum Plexus cervicalis und durch die Zitzenfortsätze die bewährtesten Applikationsweisen. Auch von allgemeinen hydrotherapeutischen Prozeduren und speziell von energischer Applikation der Kälte an der Halswirbelsäule berichtet Benedikt, gute Erfolge gesehen zu haben, sowie übrigens bereits von Trousseau und Anderen mässige Kaltwasserkuren bei Mb. Basedowii in eindringlicher Weise angerathen wurden. In manchen Fällen leisten die unseres Wissens zuerst von Gräfe bei Mb. Basedowii empfohlenen Milch- oder Molkenkuren, sowie Traubenkuren gleichfalls nützliche Dienste.

Von anderen Heilmitteln, die bei Mb. Basedowii ihre Verwendung gefunden haben oder noch finden, sind vorzugsweise zu nennen das von Moore, und zwar namentlich bei Menstruationsstörungen als Emmenagogum angepriesene Bromkalium*) und ferner das Jodkalium. Bezüglich letzteres sind indessen die Ansichten der Aerzte getheilt. So will Trousseau von der Anwendung des Jod bei Mb. Basedowii nur Verschlimmerung der Zufälle gesehen haben, während dagegen Gros, Hawkes und in neuer Zeit De Meyjounissas du Repaire durch den längeren inneren Gebrauch von Jodkalium, theils bezüglich des Strumas, theils aber auch bezüglich der übrigen Erscheinungen, eine wesentliche Besserung erzielt zu haben berichten. Was uns betrifft, so haben wir über die Wirkung der inneren Anwendung dieses Medikamentes bei Mb. Basedowii keine eigene Erfahrung. Die namentlich in früherer Zeit bei der in Rede stehenden Krankheit so häufig verordnete Digitalis endlich erweist sich in der Regel als nutzlos, manchmal jedoch sogar als gefährlich, und zwar letzteres namentlich dann, wenn sie durch längere Zeit fortgebraucht wurde.

---

*) Nach den Ergebnissen der der jüngsten Zeit angehörigen Studien dürfte indess das Bromkalium wohl besser durch Natron bromatum substituirt werden.

Als äussere Mittel hat man bei Mb. Basedowii gegen das Struma Bepinselungen von Jodtinktur, Applikation von Merkurialpflastern und Einreibungen von Jod- oder Jodoformsalben, sowie eine lokale elektrische Behandlung mit oder ohne Elektropunktur empfohlen, während man zur Bekämpfung des Exophthalmus gleichfalls Bepinselungen mit Jodtinktur oder Einreibungen von Jodkaliumsalben etc. zwischen dem oberen Augenlide und den Augenbrauen anrieth und bei höheren Graden des Exophthalmus ein leichter Druckverband und sogar die Verkleinerung der Augenlidspalte auf operativem Wege von Gräte in Vorschlag gebracht wurde. Stets wird aber auch bezüglich der Behandlung des Strumas und Exophthalmus bei Mb. Basedowii die innerliche Anwendung der Medikamente, in allenfallsiger Verbindung mit der Elektrizität und einem zweckmässigen hydrotherapeutischen Verfahren, die Hauptrolle spielen.

Zum Schlusse endlich wollen wir noch erwähnen, dass nach den Angaben von Trousseau, Charcot u. A. in einzelnen Fällen von Mb. Basedowii Schwangerschaft einen günstigen Einfluss ausgeübt zu haben scheint.

Druck der k. Wiener Zeitung. Selbstverlag des Verfassers.